

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата биологических наук Маркова Дмитрия Дмитриевича**  
**на тему: «Эффекты N-концевых фрагментов АКТГ в воспалительной**  
**модели депрессии»**  
**по специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных»**

Депрессия – широко распространенное тяжелое психическое заболевание, которое часто приводит к инвалидности и повышает риск развития состояний зависимости, сердечно-сосудистых заболеваний и может приводить к суициду. Применяющиеся моноаминергические антидепрессанты эффективны лишь не более чем в 60% случаев и требуют длительного применения для достижения терапевтического эффекта. Кроме того, антидепрессанты обладают широким спектром серьезных побочных эффектов, включая увеличение риска суицида. В связи с этим необходимость разработки более безопасных антидепрессантов с принципиально новым патогенетически обоснованным механизмом действия очевидна.

В качестве новых потенциальных антидепрессантов в настоящее время рассматриваются антагонисты NMDA рецепторов, модуляторы AMPA- и ГАМК-А рецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов, действие которых направлено на нормализацию функционирования ЦНС. При этом практически не уделяется внимания взаимосвязанным с ЦНС нейроэндокринной и иммунной регуляторным системам, дисфункция которых также является частью патогенеза депрессии. Хорошо известно, что одним из основных факторов развития депрессии является хронический стресс. Нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в результате ее длительной активации при хроническом стрессе приводит к дисрегуляции нервной и иммунной систем. Согласно воспалительной теории депрессии, избыточная активация иммунной системы может приводить к нарушению функционирования нервной и нейроэндокринной систем.

Меланокортины и их рецепторы участвуют в функционировании как нейроэндокринной, так и нервной и иммунной систем. Меланокортины регулируют активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, оказывают противовоспалительное, нейропротекторное действие, стимулируют экспрессию нейротрофинов в ЦНС, участвуют в регуляции эмоционального статуса. Препараты на основе меланокортинов могут стать основой для разработки нового класса антидепрессантов с поликомпонентным механизмом действия, которые будут воздействовать не только на ЦНС, но и на другие регуляторные системы организма. В настоящее время короткие пептиды на основе эндогенных регуляторных пептидов рассматриваются в качестве перспективных потенциальных лекарственных средств. Такие соединения обладают высокой специфичностью, биодоступностью и малотоксичны.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Маркова Дмитрия Дмитриевича, посвященная изучению эффектов и механизмов действия некортикотропных N-концевых фрагментов АКТГ ( $\alpha$ -МСГ и АКТГ4-10), являющихся лигандами меланокортиновых рецепторов, в условиях экспериментальной депрессии, несомненно является актуальной.

Диссертационная работа Маркова Дмитрия Дмитриевича содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, список литературы. В обзоре литературы рассмотрены разные аспекты патогенеза депрессии, современные гипотезы ее развития, подробно рассмотрена воспалительная модель депрессии, которая была использована в данном исследовании, а также физиологические функции и фармакологические эффекты меланокортинов. В разделе «Материалы и методы» детально и четко описаны методические подходы, включающие в себя поведенческие тесты, биохимические и молекулярно-биологические подходы.

В разделе «Результаты и их обсуждение» представлены все этапы проведенной работы, а включая обоснование использованных методических подходов и тщательный анализ полученных результатов. Марковым Дмитрием Дмитриевичем на воспалительной модели депрессии было изучено влияние  $\alpha$ -

МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию в головном мозге крыс мРНК BDNF его TrkB рецепторов, глюкокортикоидного рецептора, ключевых провоспалительных факторов, на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и на системный воспалительный ответ, а также на ряд поведенческих параметров, включая агедонию. Автором был также изучен с помощью фармакологического ингибиторного анализа рецепторный механизм нормализующего действия АКТГ4-10 в отношении иммунной и нейроэндокринной систем.

В заключении представлены основные результаты исследования и их интерпретация, определена область возможного применения исследуемых пептидов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, полностью обоснованы и логично вытекают из результатов и их обсуждения. Выводы сформулированы четко и адекватно и полностью соответствуют поставленным задачам.

**Достоверность и новизна полученных результатов**

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автором применялись адекватные методические подходы, получен достаточный объем данных, которые были обработаны корректными статистическими методами.

Новизна диссертационной работы Маркова Дмитрия Дмитриевича заключается в том, что впервые в условиях экспериментальной воспалительной модели депрессии было показано, что  $\alpha$ -МСГ и АКТГ4-10 предотвращают развитие одного из основных симптомов депрессии – агедонии (утрата способности испытывать удовольствие), стимулируют экспрессию мРНК мозгового нейротрофического фактора в гиппокампе, что характерно для антидепрессантов. В работе впервые продемонстрирована способность фрагмента АКТГ4-10 при периферическом введении подавлять системный воспалительный ответ, впервые показана способность фрагмента АКТГ4-10 ослаблять активацию ГГНС. Показано, что наблюдаемое нормализующее

действие АКТГ4-10 в отношении иммунной и нейроэндокринной систем опосредуется через третий подтип меланокортиновых рецепторов.

Работа Маркова Дмитрия Дмитриевича имеет большое фундаментально-научное значение, поскольку углубляет понимание механизмов регуляторного действия меланокортинов на иммунную, нервную и нейроэндокринную системы. Практическое значение работы заключается в том, что полученные результаты обосновывают перспективность разработки пептидных препаратов на основе меланокортинов для лечения депрессии.

По теме диссертации опубликовано 8 статей и 20 тезисов докладов в сборниках материалов всероссийских и международных научных конференций. Автореферат в полной мере отражает результаты, представленные автором в диссертации.

Принципиальных замечаний к работе у меня не возникло, однако в работе имеются пунктуационные ошибки.

При прочтении работы возникли следующие вопросы:

- 1) В связи с чем было оценено влияние N-концевых фрагментов АКТГ именно на содержание в головном мозге именно меланокортинового рецептора 4-го типа, а не 3-го или 5-го типа?
- 2) Почему влияние на уровни активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и системного воспалительного ответа не было изучено для  $\alpha$ -МСГ?
- 3) Проводились ли фармакокинетические исследования изученных в работе N-концевых фрагментов АКТГ, в которых было бы показано, что они проникают через ГЭБ?
- 4) Описаны ли эффекты, установленные в настоящем исследовании для  $\alpha$ -МСГ и АКТГ4-10, для Семакса?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации

соответствует паспорту специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Марков Дмитрий Дмитриевич вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных».

Официальный оппонент:  
Поварнина Полина Юрьевна  
Кандидат биологических наук  
Старший научный сотрудник лаборатории  
пептидных биорегуляторов  
отдела химии лекарственных средств  
«ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

10.10.2023 г.

Место работы и адрес работы:  
125315, Москва, ул.Балтийская, д.8, Федеральное Государственное Научное  
Учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени  
В.В. Закусова»  
Тел.: +7 (495) 601-22-46; e-mail:  
Специальность, по которой официальным оппонентом защищена  
диссертация:  
14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Подпись Поварниной П.Ю. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
к.б.н. В.А. Крайнева

